Die Bedeutung des Urincholesterins in der Diagnostik von Tumoren der Nieren, der ableitenden Harnwege und der Prostata

Angelika Pickel

München 1979

Aus der II. Medizinischen Klinik, Klinikum Großhadern, der
Universität München
Komm. Direktor: Professor Dr. H.J. Karl

DIE BEDEUTUNG DES URINCHOLESTERINS IN DER DIAGNOSTIK VON TUMOREN DER NIERE, DER ABLEITENDEN HARNWEGE UND DER PROSTATA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Angelika PICKEL
aus München

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.J. Karl

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		SEITE
1.	Einleitung	1 - 3
2.	Literaturübersicht	4 - 8
3.	Fragestellung	9
4.	Untersuchte Patienten und Dokumentation	10 - 11
5.	Untersuchungsmethodik	12 - 19
	5.1. Reagentien	12
	5.2. Geräte	13
	5.3. Analysengang	14 - 19
	5.3.1. Bestimmung des freien = unveresterten Cholesterins	
	5.3.2. Bestimmung des Gesamtcholesterins	
6.	Ergebnisse	20 - 38
	6.1. Vergleichskollektiv	20
	6.2. Patienten mit Nierenkarzinomen	20 - 23
	6.3. Patienten mit Blasentumoren	24 - 28
	6.3. Patienten mit Prostatakarzinomen	29 - 35
	6.4. Patienten mit Prostataadenomen	36 - 38
7.	Diskussion	39 - 54
8.	Zusammenfassung	55 - 56
9.	Literaturverzeichnis	57 - 62

1. EINLEITUNG

Die Vorstellung, daß das Auftreten eines tumorassoziierten Antigens, bzw. das Wiederauftreten fetaler Enzyme, der Anstieg bestimmter Enzyme oder ein veränderter Hormonspiegel, gemessen in Körperflüssigkeiten, als Indikator für einen malignen Prozeß dienen könnte, hat zu vielseitigen Forschungen auf diesem Gebiet Anlaß gegeben. So gewinnt die humorale Krebsdiagnostik zunehmend an Bedeutung, da man sich von ihr eine Frühdiagnose maligner Tumoren, zumindest jedoch eine erfolgreichere Beurteilung des klinischen Verlaufs und damit der therapeutischen Maßnahmen erhofft. Eine spezifische humorale Untersuchung erlaubt den Durchbruch zu einer Karzinomdiagnostik, die eine große Personenzahl aus bestimmten Risiko- oder Altersgruppen erfassen kann. Die daraus hervorgegangene kleine Gruppe wirklich Verdächtiger kann dann zur genauen Diagnostik, bzw. Lokalisierung des Karzinoms den speziellen Untersuchungstechniken zugeführt werden. Auf diese Weise könnten viele Patienten zu einem Zeitpunkt, in dem noch echte Heilungschancen bestehen, einer Therapie zugeführt werden.

Welche Möglichkeiten bieten sich nun derzeit zu einer solchen Routinediagnostik an?
Bei Männern über 40 Jahren hat sich die Bestimmung der Sauren Phosphatase im Serum in der Diagnostik des Prostatakarzinoms durchgesetzt. Frühstadien können allerdings nur in wenigen Fällen (20 - 40 %) erkannt werden. Erst nach dem Auftreten von Skelettmetastasen finden sich in bis zu 90 % der Fälle erhöhte Werte. Für die Frühdiagnostik hat diese Untersuchung also prak-

tisch keinen Wert. (1), (19), (26)

Einen spezifischen Nachweis für das Vorliegen eines Chorionkarzinoms, bzw. einer Blasenmole, stellt die HCG - Bestimmung im Urin dar, insbesondere für die klinische Verlaufskontrolle, Im allgemeinen ist die Produktion viel höher als in einer normalen Schwangerschaft. Es werden Titer von 1 : 500 000 bis zu 1 : 1 000 000 erreicht, so daß bei der Frau durch die Titerbestimmung eine Diagnose gesichert werden kann. Auch für die Verlaufsdiagnostik hat die Titerbestimmung eine hohe Aussagekraft. Da mit Ausnahme des Seminoms alle malignen Hodentumoren, am meisten das Chorionkarzinom, in unterschiedlicher Menge HCG produzieren, kann beim Mann zur Erstdiagnose der empfindliche Pregnosticon - Test herangezogen werden. Als Karzinomsuchtest kommt der HCG - Bestimmung wegen der geringen Häufigkeit des Chorionkarzinoms und der Hodentumoren allerdings keine Bedeutung zu. (18), (28)

Eine immer größere klinische Bedeutung gewinnt auch die Bestimmung karzinofetaler Antigene. So lassen sich bei Adenokarzinomen des Colons und des Rektums, sowie beim Pankreaskarzinom, in 70 - 80 % der Fälle signifikant erhöhte CEA - Spiegel im Serum (> 2,5 ng / ml) messen. Bei Blasenkarzinomen werden sowohl im Serum, als auch im Urin etwa gleich häufig CEA - Erhöhungen gefunden, wobei sich erhöhtes Urin - CEA nach Ausschluß einer Harnwegsinfektion als spezifisch für das Blasenkarzinom erwies. (20), (22), (27)

Eine vermehrte Bildung von α- Fetoprotein tritt häufig beim

Leberzellkarzinom (30 - 90 %) und weniger oft bei teratogenetischen Geschwülsten (17 - 60 %) auf. (21) Ein radioimmunologischer Nachweis im Serum ist heute routinemäßig möglich. Leider ist das Auftreten dieser Antigene nicht sehr spezifisch, denn auch bei zahlreichen anderen, nicht malignen Erkrankungen können erhöhte Spiegel im Serum gefunden werden. Durch den hohen Prozentsatz negativer Befunde in den Frühstadien der Karzinome liegt die eigentliche Bedeutung mehr in der Therapie - und Verlaufskontrolle.

Wegen der Dringlichkeit einer frühzeitigen Diagnose von Malignomen ist es daher wünschenswert und notwendig, noch weitere, möglichst spezifische Tests zu entwickeln.

Nachfolgend wird ein Überblick über bisher veröffentlichte Arbeiten gegeben, die sich mit der Problematik der Cholesterinausscheidung im Urin, vor allem bei Tumoren der Niere, der ableitenden Harnwege und der Prostata befassen.
Der Gedanke, eine vermehrte Cholesterinausscheidung im Urin mit dem Auftreten von Karzinomen in Zusammenhang zu bringen, ist keineswegs erst in neuester Zeit entstanden.

2. LITERATURÜBERSICHT

Erste Hinweise auf eine erhöhte Cholesterinausscheidung im Urin bei Karzinomen gaben Edith BLOCH und Harry SOBOTKA in den Jahren 1938 und 1939. Die strukturelle Ähnlichkeit des Cholesterinmoleküls mit einigen karzinogenen Substanzen und die Vermutung, daß Tumorgewebe reich an Cholesterin sei, welches dann beim Zerfall freigesetzt würde, brachte sie auf die Idee, den Urin von Krebspatienten auf Cholesterin zu untersuchen. Es gelang ihnen, in einem Urinpool von 2000 Litern mit einer aufwendigen Extraktion und anschließender polarimetrischer Messung Cholesterinmengen von 300 - 500 mg pro 100 Liter zu finden. Die Vergleichswerte von Herzpatienten, Tuberkulosekranken und Gesunden lagen bei nur 20 - 50 mg pro 100 Liter. (9), (32)

Aufbauend auf diese beiden Arbeiten untersuchte 1943 Maurice BRUGER mit einer colorimetrischen Methode gezielt 24 - Stunden - Sammelurine. Bei 32 Krebspatienten fand sie in 8 Fällen von Mamma-, Rectum- und Magenkarzinomen Cholesterinwerte, die gegenüber ihrem Vergleichskollektiv von Gesunden, das sie mit $1{,}69 \pm 0{,}85$ mg / 24 Stunden angibt, signifikant erhöht waren. Bei 28 Patienten, die an verschiedenen Krankheiten, aber nicht an Karzinomen litten, lag der Mittelwert mit 2,01 mg / 24 Std. gegenüber dem gesunden Kollektiv nicht wesentlich höher.
Sie wies auch darauf hin, daß zum Blutcholesterinspiegel keine und zum Urinsediment nur eine geringe Korrelation besteht.
(10)

Die unterschiedlichen Normalwerte der vorangegangenen Untersuchungen ließen BURCHELL und MACLAGAN an der Spezifität von Extraktion und Messung zweifeln. Sie entwickelten deshalb 1949 eine neue photometrische Bestimmungsmethode, die auf einer Cholesterinfällung mit Aluminiumwolframat beruhte. Damit untersuchten sie die 12 - Stunden - Sammelurine von 129 Patienten, von denen 73 an Karzinomen erkrankt waren. Sie bestimmten das Urincholesterin von Sediment und Überstand getrennt, da es ihrer Ansicht nach unterschiedlicher Herkunft ist. Bei den Gesunden stellten sie für den Cholesteringehalt des Sediments einen signifikanten Geschlechtsunterschied fest (Männer: 0,05 mg, Frauen: bis 0,42 mg pro 12 Stunden), den sie auf die vermehrte Zellausscheidung der Frau zurückführten. Auf diese Weise erklärten sie auch die erhöhten Werte bei Pyurie und Hämaturie. Bei 24 Karzinompatienten, die keine Hämaturie oder Pyurie aufwiesen, lag das Sedimentcholesterin im Normbereich. Im Überstand fanden sie erhöhte Cholesterinwerte ($>$ 0,5 mg / 12 Stunden), die nicht geschlechtsabhängig waren, bei Albuminurie und bei nur 9,8 % der untersuchten Karzinompatienten. Eine Beziehung zwischen erhöhtem Serumcholesterin und Karzinomerkrankungen ergab sich nicht. (11), (12)

1968 griffen J. FRICK und G. SPITELLER erneut das Problem auf. Mit gravimetrischen und massenspektrographischen Methoden und Studien wiesen sie bei Gesunden eine tägliche Urinausscheidung von freiem Cholesterin in einem Bereich von 0,5 - 0,9 mg / 24 Stunden nach. Auch 7 Männer mit Prostatahypertrophie lagen in diesem Normalbereich. Dagegen konnten sie eine erhöhte Cholesterin-

ausscheidung bei 8 von 9 Patienten mit Prostatakarzinomen, bei 3 Patienten mit Nierentumoren und eine besonders hohe Ausscheidung bei 11 Patienten mit Blasenpapillomen und Blasenkarzinomen (bis zu 13,6 mg / 24 Stunden) messen. (15)
Einige Jahre später legten sie eine weitere Arbeit vor, in der sie eine Erklärung für die Ausscheidung von freiem Cholesterin zu geben versuchten. Ihrer Meinung nach ist das freie Cholesterin lose an Schleim gebunden, der bei besonderer Reizung der Blasenschleimhaut, z. B. bei einer krebsartigen Erkrankung des Harntrakts und insbesondere beim Blasenkrebs, oder auch bei einer starken körperlichen Belastung, wie z. B. einer Operation, vermehrt ausgeschieden wird. Auch hielten sie eine lange Verweilzeit des Urins in der Blase bedeutungsvoll für den Anstieg der Cholesterinausscheidung. Dies belegten sie mit der Untersuchung von Leichenurinen. Aufgrund dieser Thesen hielten sie den diagnostischen Wert des Urincholesterins für stark eingeschränkt. (33)

1969 beschrieben B. A. VELA und H. F. AZEVEDO eine zuverlässige, einfache und spezifische gaschromatographische Bestimmungsmethode. Nach Extraktion mit Chloroform und Zugabe eines internen Standards (5α - Cholestan) wird die Probe azetyliert und gaschromatographisch gemessen. Eine hydrolytische Spaltung der Cholesterinester wird nicht vorgenommen, so daß mit dem angegebenen Verfahren nur das freie Cholesterin erfaßt werden kann, welches ihrer Meinung nach die Hauptkomponente des Gesamtcholesterins darstellt. Mit dieser Methode wurden erstmals größere Kollektive untersucht. Die Ausscheidung lag im Normalkollektiv

(n = 63) zwischen 0,2 und 1,5 mg pro 24 Stunden (2s - Bereich). Geschlechtsunterschiede oder Altersabhängigkeiten fanden sich nicht. Beim Mann blieb die an mehreren Tagen gemessene Cholesterinausscheidung nahezu konstant, bei der Frau stellten sie einen leichten Anstieg in der Lutealphase des Zyklus fest. (35)
Aus Ultrafiltrationsversuchen mit dem Sammelurin einer an einem Zervixkarzinom erkrankten Patientin, bei dem im Ultrafiltrat kein Cholesterin nachgewiesen werden konnte, schlossen sie auf eine Proteinbindung. (6)
1973 folgte eine Untersuchung von Hoden- und Prostataneoplasmen. Es wurde nochmals ein Kontrollkollektiv aus 80 klinisch gesunden Personen erstellt. Die 2s - Grenzen der Urincholesterinausscheidung wurden hierfür mit 0,1 - 1,2 mg / 24 Stunden angegeben. Acht Patienten mit Chorionkarzinomen, Teratokarzinomen und einem Embryonalzellkarzinom zeigten eine erhöhte Urinausscheidung von freiem Cholesterin, bis auf 2,5 mg / 24 Stunden. Bei 19 Patienten mit Seminomen und ebenso bei anderen Hodenerkrankungen lag diese im angegebenen Normalbereich. Dagegen fanden sich bei 29 von 32 Männern (= 91 %) mit Prostatakarzinomen erhöhte Werte, bis auf 24 mg / 24 Stunden. Aber auch 24 % einer Kontrollgruppe von 138 Männern vergleichbarer Altersstufe, die an kardiovaskulären Erkrankungen litten, schieden vermehrt Cholesterin aus. Dieser Befund wurde damit erklärt, daß bei etwa 30 % aller Männer ab dem 50. Lebensjahr ein latentes Prostatakarzinom gefunden werden könnte. 7 von 28 Männern, die Träger eines nicht näher klassifizierten Prostataadenoms waren, zeigten bis auf 3,2 mg erhöhte Cholesterinwerte im 24 - Stunden - Sammelurin. Bei 65 Patienten, die an Karzinomen nicht steroidabhängiger Organe er-

krankt waren, war ebenfalls in 21 % der Fälle das Urincholesterin über den Normalbereich hinaus erhöht. (7)

1975 untersuchten CHU et al. bei 42 Patienten mit Prostatakarzinomen im klinischen Stadium D gleichzeitig die Saure Phosphatase im Serum und das Gesamtcholesterin im Urin. Bei 67 % der Fälle fand sich eine erhöhte Saure Phosphatase, bei 62 % ein gegenüber dem mit 0,1 - 2,6 mg / 24 Stunden angegebenen Normalkollektiv erhöhtes Urincholesterin. Die Kombination beider Parameter ergab eine diagnostische Treffsicherheit von 86 %.(13)

Ein vollständiger Literaturüberblick wird in der Dissertation von Herrn WALLNER gegeben. (36)

3. FRAGESTELLUNG

Die zum Thema bisher in der Literatur vorliegenden Daten sind noch nicht ausreichend, um die Wertigkeit der Cholesterinausscheidung im Urin für die Diagnostik von Tumoren der Niere, der ableitenden Harnwege und der Prostata zu beurteilen. Besonders nachteilig erscheint es, daß bisher nur entweder Gesamtcholesterin oder freies Cholesterin mit sehr unterschiedlichen Methoden gemessen wurde.
Eine empfindliche und spezifische gaschromatographische Nachweismethode stand zur Verfügung. (Dissertation A. STADLER) (34)

Ziele der folgenden Arbeit sind daher:

1. Gleichzeitige Messung von freiem Cholesterin und Gesamtcholesterin im Urin mit einer spezifischen Methode bei den oben genannten Tumoren.
2. Vergleich der gemessenen Werte mit der Urincholesterinausscheidung bei Patienten mit internen Erkrankungen.
3. Korrelation von freiem und Gesamtcholesterin zu klinischen und histologischen Stadien.
4. Beantwortung der Frage, ob durch Kombination der Parameter Urincholesterin und Saure Phosphatase im Serum die Diagnostik des Prostatakarzinoms verbessert werden kann.
5. Bewertung des Befundes "erhöhte Cholesterinausscheidung im 24 - Stunden - Sammelurin" für die Klinik und Darstellung der Konsequenzen, die aus dieser Diagnose folgen sollten.

4. UNTERSUCHTE PATIENTEN UND DOKUMENTATION

Untersucht wurden 22 Männer im Alter von 45 bis 83 Jahren mit Prostataadenomen der klinischen Stadien 0 - 1. Wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen lag kein histologischer Befund vor, die Diagnose wurde durch rektale Palpation gestellt.
Als Vergleichsgruppe wurden 57 Männer mit Prostataadenomen der klinischen Stadien 2 - 3 im Alter von 49 bis 90 Jahren untersucht. Ausnahmslos wurden diese Patienten wegen Miktionsstörungen operiert, so daß in allen Fällen postoperativ die histologische Diagnosesicherung "Adenom" möglich war.
Weiterhin wurde bei 48 Patienten mit Prostatakarzinomen verschiedener klinischer Stadien im Alter von 54 bis 89 Jahren die Cholesterinbestimmung im Urin durchgeführt. Auch hier konnte die Diagnose bei jedem histologisch abgesichert werden.
Bei 49 Patienten mit Blasenpapillomen und Blasenkarzinomen (im Alter von 33 bis 82 Jahren) und bei 21 Patienten mit Nierenkarzinomen (im Alter von 46 bis 72 Jahren) wurde Cholesterin im Urin gemessen. Bis auf einen Fall (ausgedehnte Metastasierung) lag postoperativ die Histologie vor.
Ein großer Teil der Urinproben wurde freundlicherweise von den urologischen Abteilungen des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder und des Städtischen Krankenhauses Harlaching, sowie von der Urologischen Universitätsklinik München zur Verfügung gestellt.
Zur weiteren Abgrenzung der Befunde wurde bei einem Vergleichskollektiv die Cholesterinausscheidung im Urin gemessen. Es handelt sich hierbei um 189 Patienten im Alter von 16 bis 92 Jahren, die wegen endokrinologischer, kardiologischer und gastroentero-

logischer Erkrankungen in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern stationär aufgenommen waren.

Dokumentation der Befunde

Für jeden Patienten wurde ein Bogen angelegt, auf welchem anhand des Krankenblattes folgende Daten eingetragen wurden:

- Name und Geburtsdatum
- Diagnose
- Anamnese
- Histologischer Befund
- Begleiterkrankungen
- Untersuchungsbefunde und Röntgenbefunde
- Laborwerte (Kreatinin im Serum, Saure und Prostataphosphatase, Cholesterin und Triglyzeride im Serum)
- Therapie und eingenommene Medikamente
- Menge des gesammelten 24 - Stunden - Urins mit den Werten der Bili - Lab - Stix - Untersuchung
- Cholesterinmenge im Urin mit dem dazugehörigen Chromatogramm

5. UNTERSUCHUNGSMETHODIK

5. 1. REAGENTIEN

- Äthylazetat p. a.
- Äthanol p. a.
- Isooctan p. a.

} Firma MERCK, Darmstadt

- 0,1 n NaOH
- 0,3 n HCl
- 3 n KOH

} Apotheke der klinischen Universitätsanstalten München

- 0,9 % NaCl
- H_2O deionisiert: aus der Zentralversorgung des Klinikums Großhadern
- Androsten - (4) - dion - (3, 17): Firma MERCK, Darmstadt
- Cholesterin: Cholesten - (5) - ol - (3) für biochemische Zwecke, Firma MERCK, Darmstadt
- Prezilip Kontrollserum für Substrate, Lipide, Elektrolyte und Elektrophorese Charge Nr. 455 A
  (Gesamtcholesterin, Enzymatischer Farbtest: 137 (118 - 156) mg / 100 ml)
  BOEHRINGER, Mannheim
- 1 % XE 60, 80 / 100 mesh, Gas - Chrom Q
  Applied Science Laboratories Inc.
- Hexamethyldisilazen reinst. Firma: SERVA, Heidelberg
- Bili - Lab - Stix: Teststäbchen zur Prüfung auf pH, Eiweiß, Glucose, Ketonkörper, Bilirubin und Blut im Harn
  Firma MERCK, Darmstadt

Gaschromatographie - Standard:

10 mg Cholesterin + 10 mg Androstendion / 100 ml Isooctan

Gase

- N_2: getrocknet und nachgereinigt, aus der Zentralversorgung des Klinikums Großhadern
- H_2: nachgereinigt, Firma LINDE
- Druckluft: aus der Zentralversorgung des Klinikums Großhadern

5. 2. GERÄTE

- Spitzgläser, zentrifugenfest
  Volumen: 12 ml, Länge: 100 mm, Innendurchmesser: 15 mm
- passende Kunststoffstopfen
- Glaspipetten: 1 ml - 10 ml
- Eppendorfpipette: 100 µl
- GLENCO - Mikrospritze: 10 µl
- Absaugkapillare
- Wasserbad: 37 °C
- Wärmeschrank: 60 °C
- Laborzentrifuge (3000 Upm max.)
- Rotator: Roto - Shake, BRAUN Melsungen
- Whirl - Mix, "Press to mix", Firma GLENCO
- Gaschromatograph: PERKIN ELMER 900
  mit Flammenionisationsdetektor
- Glassäulen, silanisiert, Firma: PERKIN ELMER
  Länge: 180 cm, Innendurchmesser: 2,0 mm
- Schreiber: PERKIN ELMER RECORDER 56

5. 3. ANALYSENGANG

Vom 24 - Stunden - Sammelurin werden 1 x 10 ml entnommen und bei - 18 °C bis zur Bestimmung tiefgefroren.
Vor Beginn der Analyse wurden alle Proben mit einem Bili - Lab - Stix - Teststäbchen auf pH, Eiweiß, Glucose, Ketonkörper, Bilirubin und Blut hin untersucht. Proben mit Makrohämaturie oder Proteinurie (> 100 mg / 100 ml ≙ ++ auf dem Teststäbchen) wurden verworfen.

5. 3. 1. BESTIMMUNG DES FREIEN = UNVERESTERTEN CHOLESTERINS

2 ml Urin werden im Spitzglas mit 0,1 ml Androstendionlösung (10 mg / 100 ml Isooctan) als interner Standard versetzt. Nach Zugabe von 6 ml Äthylazetat wird im Rotator mit 50 Upm 30 Minuten lang extrahiert. Nach dem Zentrifugieren (10 Minuten bei 3000 Upm) wird die abgesetzte Urinphase mit der Spitzkapillare abgesaugt. Die Reinigung des Extrakts erfolgt mit 2 ml 0,1 n NaOH und zweimal mit 2 ml H_2O deionisiert. Nach dem Abdampfen des Äthylazetats unter Stickstoff im Wasserbad bei 37 °C wird der Rückstand in 0,1 ml Isooctan mit Hilfe des Whirl - Mix gelöst. Zur Gaschromatographie werden 2 µl mit der GLENCO - Mikrospritze entnommen.

Gaschromatographiebedingungen:

isotherm bei 230 °C auf einer silanisierten Glassäule (Länge: 180 cm, Innendurchmesser: 2,0 mm), gefüllt mit 1 % XE 60 (80 / 100 mesh, Gaschrom Q)

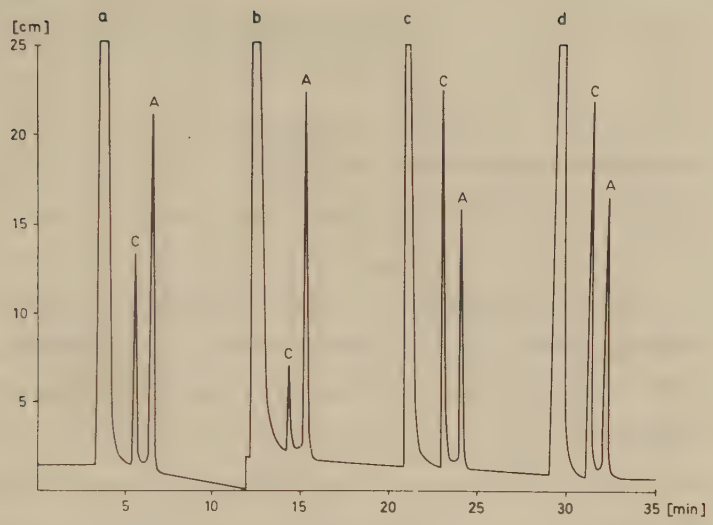

Abb. 1: Gaschromatogramme der Cholesterinbestimmung im Urin
Standard: c und d Proben: a und b
A = Androstendion C = Cholesterin

Die Abbildung 1 zeigt vier typische Chromatogramme. Bei c und d wurde Standardlösung aufgespritzt. Der Cholesterinpeak, der nach ca. 2,3 Minuten Retentionszeit erscheint, entspricht einer Absolutmenge von 100 ng, der nach ca. 3,2 Minuten aufgezeichnete Androstendionpeak entspricht ebenfalls 100 ng. In a und b sind die Chromatogramme von zwei Urinproben abgebildet. Auch hier beträgt die als interner Standard injizierte Androstendionmenge 100 ng. Durch die veränderte Abschwächung sind die Peakhöhen nicht mit denen der Standardpeaks identisch. In Relation zu den Standardchromatogrammen errechnet sich für b eine absolute aufgespritzte Cholesterinmenge von 17,9 ng und für a von 51,3 ng. Die untere Nachweisgrenze kann somit bei dieser Standardlösung auf ca. 10 ng injizierte Absolutmenge festgelegt werden.

Trägerfluß N_2: 35 ml / min

Air: 400 ml / min

H_2: 30 ml / min

Flammenionisationsdetektor

Gaschromatograph: PERKIN ELMER 900

Vor Injektion der unbekannten Urinproben werden mehrfach 2 µl des gemischten Standards (10 mg Androstendion + 10 mg Cholesterin / 100 ml Isooctan) eingespritzt, bis eine konstante Ratio erreicht ist.

BERECHNUNG

Nach dem Ausmessen der Peakhöhen von Cholesterin und Androstendion beim Standard und bei den unbekannten Proben erfolgt die Berechnung nach folgender Formel:

$$\frac{Vol_U \text{ (ml)}}{Vol_{Pr} \text{ (ml)}} \times R_{St} \times R_{Pr} \times \text{Andr. (mg)} = \text{mg / 24 Std.}$$

Vol_U = Menge des 24 - Stunden - Sammelurins in ml

Vol_{Pr} = eingesetztes Volumen der Urinprobe = 2 ml

R_{St} = Standardratio =

$$\frac{\text{Höhe des Androstendionpeaks (mm)}}{\text{Höhe des Cholesterinpeaks (mm)}}$$

R_{Pr} = Probenratio =

$$\frac{\text{Höhe des Cholesterinpeaks (mm)}}{\text{Höhe des Androstendionpeaks (mm)}}$$

Andr. = Menge des eingesetzten Androstendions in mg $\hat{=}$ 0,01 mg

5. 3. 2. BESTIMMUNG DES GESAMTCHOLESTERINS

2 ml Urin werden im Spitzglas mit 6 ml Äthylazetat versetzt und 30 Minuten bei 50 Upm im Rotator extrahiert. Nach Zentrifugation (3000 Upm, 10 Minuten) und Absaugen der unteren Urinphase wird die Probe im Wasserbad bei 37 °C unter Sickstoff abgedampft. Zur Gesamtcholesterinbestimmung ist die vorherige Hydrolyse der Cholesterinester nötig. Dazu wird der im Spitzglas verbliebene, eingetrocknete Rückstand in 0,1 ml 3 n KOH + 0,9 ml Äthanol gelöst und für 90 Minuten bei 60 °C im Wärmeschrank inkubiert. Während dieser Zeit muß die Probe mehrmals geschüttelt werden. Anschließend gibt man 1 ml 0,3 n HCl und 6 ml Äthylazetat zu und extrahiert erneut auf dem Rotator mit 50 Upm für 10 Minuten. Es folgt die Zentrifugation (3000 Upm, 10 Minuten) und das Absaugen der unteren Phase mit der Spitzkapillare. Nun wird die Probe mit 0,1 ml Androstendionlösung (10 mg Androstendion / 100 ml Isooctan) als interner Standard vermischt. Nach einer Waschung mit 2 ml H_2O wird die Probe im Wasserbad bei 37 °C unter Stickstoff abgedampft. Der weitere Analysengang und die Berechnung entsprechen der Bestimmung des freien Cholesterins.

Die zur Kontrolle der Richtigkeit, Spezifität und Reproduzierbarkeit notwendige Bestimmung im Referenzserum (Prezilip - Kontrollserum) erfolgt analog im gleichen Arbeitsgang. Es werden 0, 005 ml Plasma, die mit 2 ml 0,9 % NaCl verdünnt wurden, eingesetzt.

Durch die laufende Mitbestimmung des Referenzserums an jedem

Arbeitstag ergaben sich folgende Werte:

Intraassayvarianz:

für freies Cholesterin:	2,3 %	n = 8
für Gesamtcholesterin:	5,9 %	n = 8

Interassayvarianz:

für freies Cholesterin:	11,2 %	n = 20
für Gesamtcholesterin:	10,9 %	n = 33

Die zur Berechnung von Intraassay- und Interassayvarianz verwendeten gaschromatographisch bestimmten Gesamtcholesterinwerte im Referenzserum (Prezilip - Kontrollserum) lagen in einem 2s - Bereich von 103,5 - 161,5 mg / 100 ml (Mittelwert: 132,5 mg / 100 ml). Der mit dem enzymatischen Farbtest ermittelte Gesamtcholesterinwert war für das Kontrollserum mit einem 2s - Bereich von 118 - 156 mg / 100 ml (Mittelwert : 137 mg / 100 ml) angegeben.

Die gaschromatographisch gemessenen Werte für das freie Cholesterin des Referenzserums lagen in einem 2s - Bereich von 22,2 - 36,6 mg / 100 ml (Mittelwert: 29,4 mg / 100 ml). Die Menge des freien Cholesterins war für das Referenzserum nicht angegeben. Es ist jedoch anzunehmen, daß sie bei ca. 25 % des Gesamtcholesterinwertes, also in diesem Bereich liegt.

Die Standardvarianz betrug je nach Kondition der Säulen bis zu maximal 3,5 %.

Zum Nachweis der Spezifität diente die Massenspektrographie, sowie

eine Referenzmethode mit dünnschichtchromatographischer Reinigung und Cholesterinnachweis als Trimethylsilyläther.

Eingehendere methodische Beschreibungen finden sich in der Dissertation von Herrn STADLER. (34)

6. ERGEBNISSE

6. 1. VERGLEICHSKOLLEKTIV

Die obere Normgrenze für freies Cholesterin im Urin wurde mit 2,28 mg / 24 Std., die für Gesamtcholesterin im Urin mit 2,84 mg / 24 Std. festgelegt. Diese Grenzen wurden anhand der von Herrn WAllner bei 189 Patienten mit internen Erkrankungen erhobenen Befunde errechnet. (36) In diesem Kollektiv nicht enthalten sind Patienten mit Karzinomen und Nierenkrankheiten. Der gefundene Mittelwert für die Ausscheidung von freiem Cholesterin lag bei 0,64 mg / 24 Std., für Gesamtcholesterin bei 0,8 mg / 24 Std. Die angegebenen Normgrenzen umschreiben den 2 s - Bereich einer logarithmischen Normalverteilung.

6. 2. PATIENTEN MIT NIERENKARZINOMEN (Abb. 2, Abb. 3)

Die bei 21 an Nierenkarzinomen erkrankten Männern gemessenen Cholesterinwerte wurden wegen der geringen Fallzahl in 17 Fälle ohne klinisch erfaßbare Fernmetastasierung und in 4 Fälle mit nachgewiesenen Metastasen in Leber, Knochen und Lunge eingeteilt. Die 17 Fälle der ersten Gruppe umfassen sowohl kleine, streng auf einen Nierenpol begrenzte Karzinome, als auch solche, die bereits die Nierenkapsel durchbrochen haben oder bereits anfingen, in das Nierenbecken und das Gefäßsystem vorzuwachsen, ohne jedoch Fernmetastasen gesetzt zu haben.

Histologisch handelt es sich bei 20 Patienten um Adenokarzinome bzw. hellzellige Nierenkarzinome ("Hypernephrome") verschiedener

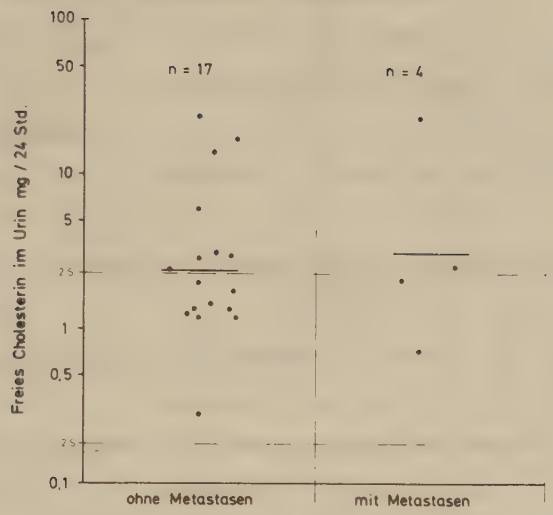

Abb. 2: Ausscheidung von freiem Cholesterin im Urin bei Patienten mit Nierenkarzinomen (n = 21)

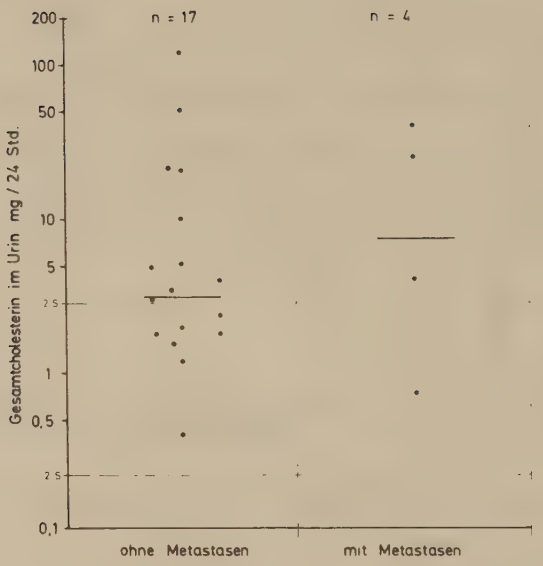

Abb. 3: Ausscheidung von Gesamtcholesterin im Urin bei Patienten mit Nierenkarzinomen (n = 21)

Differenzierungsgrade und bei einem Patienten um ein Plattenepithelkarzinom, das vom Nierenbecken seinen Ausgang nahm.
Alle Urine wurden vor Therapiebeginn gesammelt.

Bei den 17 nicht metastasierenden Karzinomen wurden folgende Werte für die Cholesterinausscheidung im Urin ermittelt:

Freies Cholesterin:	0,28 - 24,0 mg / 24 Std.
(siehe Abb. 2)	Medianwert: 2,57 mg / 24 Std.
Gesamtcholesterin:	0,4 - 120,0 mg / 24 Std.
(siehe Abb. 3)	Medianwert: 4,76 mg / 24 Std.

Die 4 Patienten mit Fernmetastasen schieden folgende Cholesterinmengen aus:

Freies Cholesterin:	0,74 - 23,8 mg / 24 Std.
(siehe Abb. 2)	Medianwert: 3,12 mg / 24 Std.
Gesamtcholesterin:	0,74 - 39,4 mg / 24 Std.
(siehe Abb. 3)	Medianwert: 7,43 mg / 24 Std.

Faßt man alle 21 Fälle zusammen, so läßt sich errechnen, daß bei 47,6 % der Patienten die Urinausscheidung von freiem Cholesterin und bei 61,9 % die des Gesamtcholesterins erhöht war, wobei die Patienten, die noch frei von Fernmetastasen waren, in 47,1 % vermehrt freies Cholesterin und in 58,8 % vermehrt Gesamtcholesterin ausschieden.

6.3. PATIENTEN MIT BLASENTUMOREN

(Abb. 4, Abb. 5, Abb. 6, Abb. 7)

Bei 45 an Blasenpapillomen und Blasenkarzinomen erkrankten Männern (n = 41) und Frauen (n = 4) wurde das im 24 - Stunden - Sammelurin ausgeschiedene Cholesterin gemessen.
Mit Hilfe der Operations- und Cystoscopiebefunde wurden sie in 5 klinische Stadien eingeteilt (30):

Stadium 0: (10 Fälle)
gutartige, nicht infiltrativ wachsende Blasenpapillome. Der Tumor ist auf das Epithel beschränkt und hat die Lamina propria nicht überschritten.

Stadium A: (13 Fälle)
Die Geschwulst hat die Lamina propria, jedoch nicht die Blasenmuskulatur infiltriert.

Stadium B: (10 Fälle)
Der Tumor hat die Muskularis ergriffen.

Stadium C: (5 Fälle)
Die Geschwulst hat das perivesikale Fettgewebe, bzw. das Peritoneum erreicht.

Stadium D: (7 Fälle)
klinisch nachweisbare Fernmetastasen
(Beim untersuchten Patientengut fanden sich Metastasen in Lymphknoten, Lunge, Leber und Knochen.)

Mit Hilfe der histologischen Befunde konnten bei den urothelialen Blasenkarzinomen noch folgende Gruppen gebildet werden. Die Einteilung erfolgte nach den Malignitätsgraden in Anlehnung an die

von BRODERS beschriebene Klassifikation. (5)

Urotheliales Karzinom Grad 0: (10 Fälle)

Typisches Blasenpapillom mit zahlreichen papillären Wucherungen, gleichmäßiges mikroskopisches Bild, alle Zellen haben die gleiche Gestalt und gehören demselben Typ an.

Urotheliales Karzinom Grad I: (11 Fälle)

Die Zellen sind plumper oder umfangreicher und weichen in Form und Größe voneinander ab, vereinzelt Mitosen, manche Kerne sind bizarr, manche Kerne erscheinen größer, die Zellgrenzen in den oberflächlichen Schichten werden undeutlich, infiltrierendes Wachstum läßt sich nirgends nachweisen.

Urotheliales Karzinom Grad II: (10 Fälle)

Infiltration der angrenzenden Schleimhaut und der Muskularis, die Geschwulstzellen dringen in größeren und kleineren Haufen vor, behalten aber meist Zusammenhang mit dem Haupttumor. Die einzelnen Zellen sind vergrößert, unregelmäßig gestaltet mit dichtem eosinophilem Zytoplasma und regelmäßigen Kernen, häufige Mitosen.

Urotheliales Karzinom Grad III: (11 Fälle)

Diffus infiltrierendes Karzinom mit ausgeprägter Anaplasie. Karzinomzellen durchsetzen in kleinen Gruppen, Nestern oder auch einzeln die Muskularis, mitunter die gesamte Blasenwand. Pflasterepithelzellen sind eingestreut.

3 Fälle von mäßig differenzierten Adenokarzinomen gingen in diese Gruppen nicht ein.

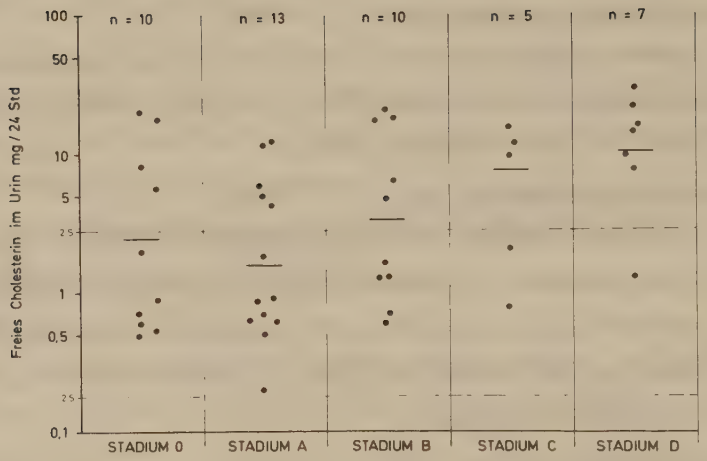

Abb. 4: Ausscheidung von freiem Cholesterin im Urin bei Patienten mit Blasentumoren, eingeteilt in klinische Stadien (n = 45)

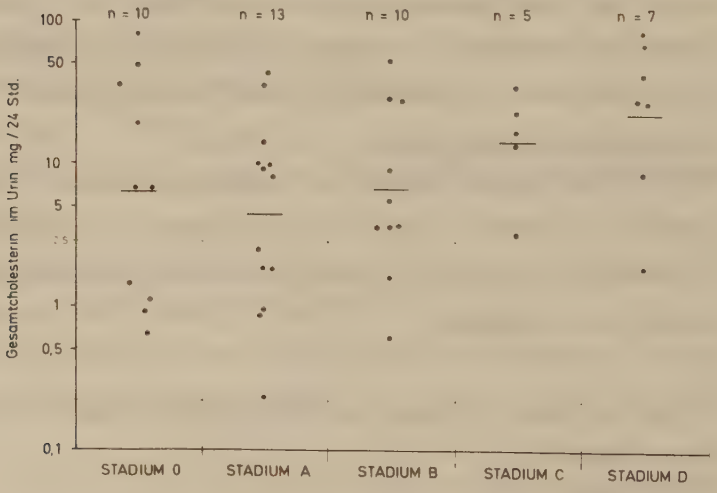

Abb. 5: Ausscheidung von Gesamtcholesterin im Urin bei Patienten mit Blasentumoren, eingeteilt in klinische Stadien (n = 45)

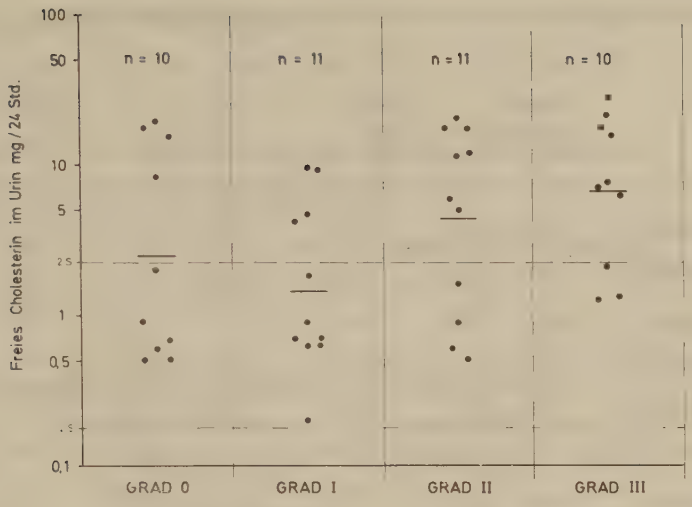

Abb. 6: Ausscheidung von freiem Cholesterin im Urin bei Patienten mit urothelialen Blasenkarzinomen, eingeteilt nach Malignitätsgraden (n = 42)

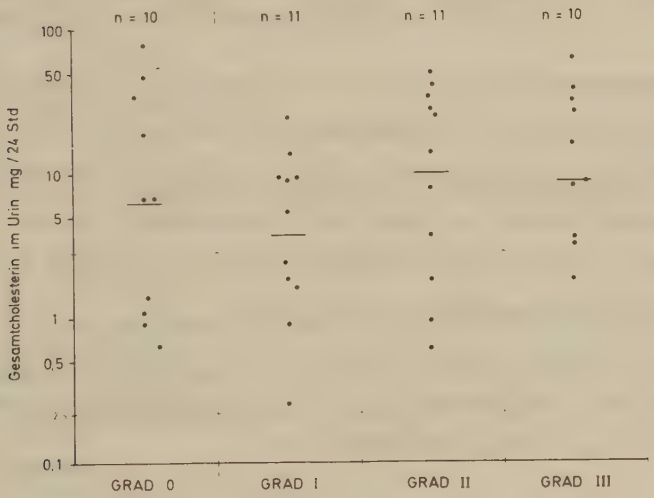

Abb. 7: Ausscheidung von Gesamtcholesterin im Urin bei Patienten mit urothelialen Blasenkarzinomen, eingeteilt nach Malignitätsgraden (n = 42)

In den einzelnen Gruppen wurden folgende Werte gemessen:

	Gesamt-cholesterin mg/24 Std.	Median-wert mg/24 Std.	Freies Cholesterin mg/24 Std.	Median-wert mg/24 Std.
Stadium 0	0,64 - 80,0	6,31	0,53 - 20,0	2,5
Stadium A	0,21 - 42,0	4,36	0,50 - 12,1	1,59
Stadium B	0,61 - 52,0	6,28	0,60 - 21,0	3,44
Stadium C	3,20 - 22,3	13,88	0,78 - 15,6	7,69
Stadium D	1,86 - 65,0	21,57	1,30 - 29,0	10,36
Grad 0	0,64 - 80,0	6,31	0,50 - 20,0	2,5
Grad I	0,21 - 25,1	3,76	0,21 - 9,70	1,46
Grad II	0,60 - 52,0	11,97	0,50 - 21,0	4,43
Grad III	1,60 - 65,0	8,85	1,30 - 29,0	6,79

Zusammenfassend läßt sich berechnen, daß bei 53,3 % der Patienten die Ausscheidung von freiem Cholesterin und bei 71,1 % die Ausscheidung von Gesamtcholesterin erhöht war. Bezieht man sich auf die einzelnen Stadien, so findet sich in den Stadien 0 - B eine Erhöhung des freien Urincholesterins in 42,4 % der Fälle, eine Erhöhung des Gesamtcholesterins in 63,6 %.
In den Stadien C und D weisen 83,3 % eine vermehrte Urinausscheidung von freiem Cholesterin und 91,6 % eine vermehrte Urinausscheidung von Gesamtcholesterin auf.

6.4. PATIENTEN MIT PROSTATAKARZINOMEN

(Abb. 8, Abb. 9, Abb. 10, Abb. 11, Abb. 12, Abb. 13, Abb. 14)

Es wurden die 24 - Stunden Sammelurine von 48 Männern mit unbehandelten Prostatakarzinomen untersucht.
Anhand der klinischen und histologischen postoperativen Befunde konnten sie in folgende Gruppen eingeteilt werden.

Einteilung nach dem histologischen Differenzierungsgrad

Grad I	=	hochdifferenziert	(9 Fälle)
Grad II	=	mitteldifferenziert	(21 Fälle)
Grad III	=	niederdifferenziert	(13 Fälle)
Grad IV	=	anaplastisch	(3 Fälle)

Einteilung in klinische Stadien nach FLOCKS (24)

Stadium A: (11 Fälle)
fühlbarer, kleiner Karzinomknoten

Stadium B: (18 Fälle)
Befall eines Prostatalappens mit klinischer Begrenzung auf die Prostata

Stadium C: (5 Fälle)
Der Tumor hat die Prostatakapsel überschritten. Die Infiltration in die Umgebung, den Blasenboden oder die Samenblasen liegt vor. Die lymphatische Ausbreitung hat in den meisten Fällen dann bereits begonnen.

Stadium D: (14 Fälle)
Karzinom mit Fernmetastasen (Bei den untersuchten Patienten fanden sich Fernmetastasen in Lymphknoten, Knochen und Lunge)

Folgende Cholesterinwerte wurden in den einzelnen Gruppen gemessen:

(siehe Abb. 8, Abb. 9, Abb. 10, Abb. 11)

	Gesamt-cholesterin mg/24 Std.	Median-wert mg/24 Std.	Freies Cholesterin mg/24 Std.	Median-wert mg/24 Std.
Stadium A	0,47 - 54,5	4,42	0,44 - 21,0	1,95
Stadium B	0,87 - 69,0	5,58	0,70 - 36,0	2,52
Stadium C	0,35 - 26,8	3,98	0,28 - 15,9	2,19
Stadium D	0,75 - 41,3	5,57	0,50 - 13,7	3,31
Grad I	2,00 - 54,5	7,03	0,95 - 21,0	2,63
Grad II	0,47 - 39,0	4,48	0,44 - 15,9	2,23
Grad III	0,75 - 69,0	4,18	0,50 - 36,0	2,35
Grad IV	0,35 - 31,7	5,56	0,28 - 13,7	2,31

Bei jedem untersuchten Patienten wurde die Saure Phosphatase im Serum bestimmt. Es ergaben sich in den einzelnen klinischen Stadien folgende Werte: (siehe Abb. 12)

Stadium A:	4,5 - 9,5	mU / ml	$\tilde{x}$ = 6,3 mU / ml
Stadium B:	4,3 - 193,0	mU / ml	$\tilde{x}$ = 11,37 mU / ml
Stadium C:	2,8 - 54,5	mU / ml	$\tilde{x}$ = 8,56 mU / ml
Stadium D:	7,1 - 270,0	mU / ml	$\tilde{x}$ = 27,66 mU / ml

Der Grenzwert für den Normalbereich der Sauren Phosphatase im Serum lag bei 12 mU / ml.

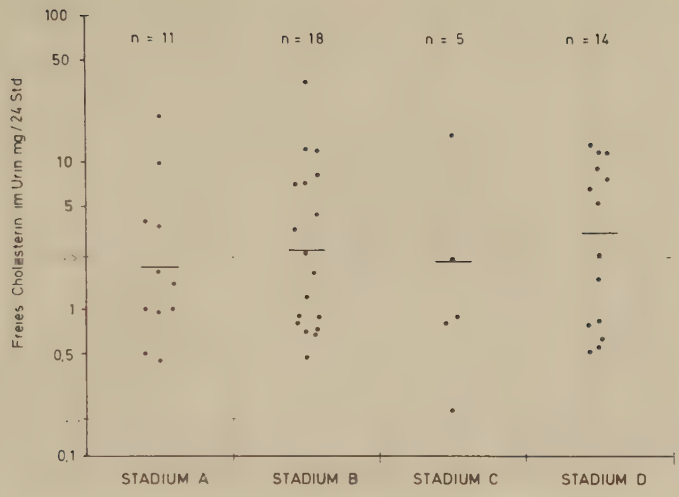

Abb. 8: Ausscheidung von freiem Cholesterin im Urin bei Patienten mit Prostatakarzinomen, eingeteilt in klinische Stadien nach FLOCKS (n = 48)

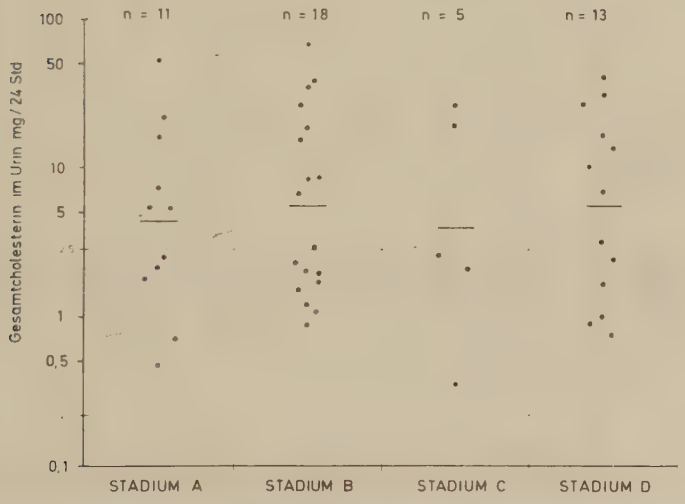

Abb. 9: Ausscheidung von Gesamtcholesterin im Urin bei Patienten mit Prostatakarzinomen, eingeteilt in klinische Stadien nach FLOCKS (n = 48)

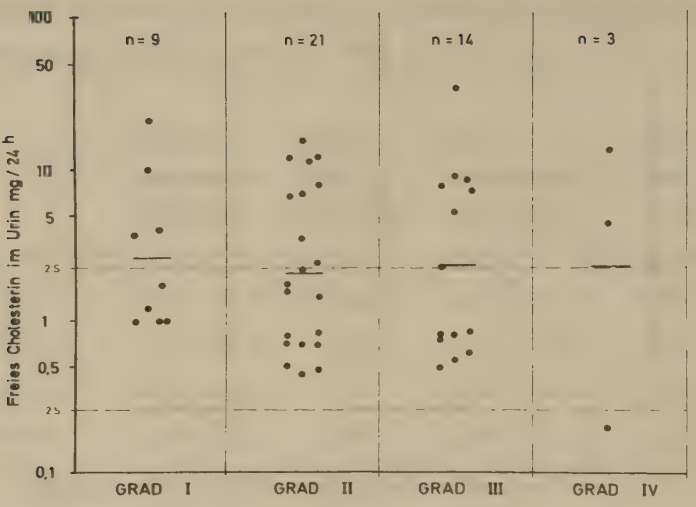

Abb. 10: Ausscheidung von freiem Cholesterin im Urin bei Patienten mit Prostatakarzinomen, eingeteilt nach histologischen Differenzierungsgraden (n = 47)

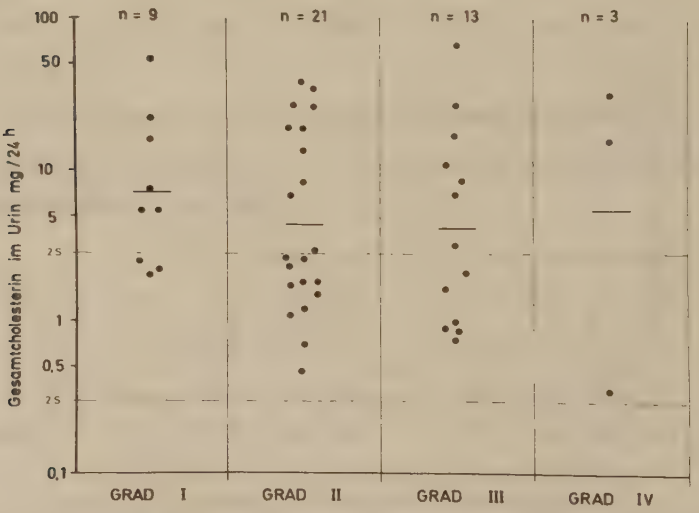

Abb. 11: Ausscheidung von Gesamtcholesterin im Urin bei Patienten mit Prostatakarzinomen, eingeteilt nach histologischen Differenzierungsgraden (n = 46)

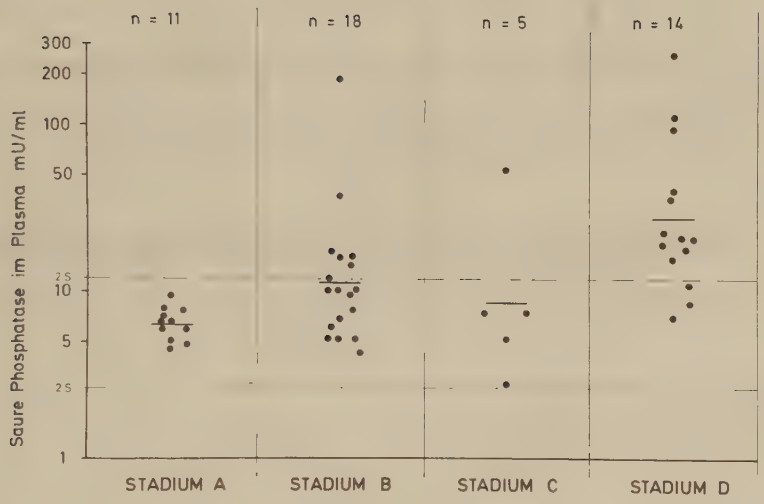

Abb. 12: Saure Phosphatase im Serum bei Patienten mit Prostatakarzinomen, eingeteilt in klinische Stadien nach FLOCKS (n = 48)

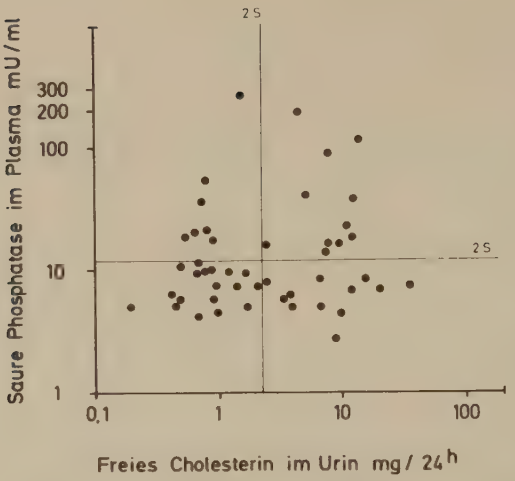

Abb. 13: Korrelation von Saurer Phosphatase im Serum und freiem Cholesterin im Urin bei Patienten mit Prostatakarzinomen (n = 48)

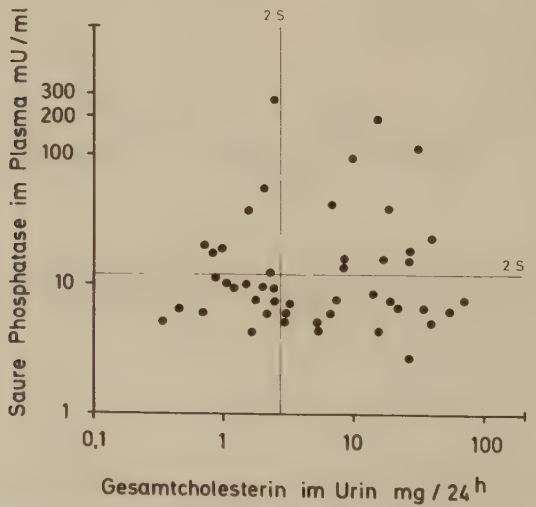

Abb. 14: Korrelation von Saurer Phosphatase im Serum und Gesamtcholesterin im Urin bei Patienten mit Prostatakarzinomen (n = 48)

Anhand der gefundenen Werte kann man errechnen, daß in den klinischen Stadien A und B die Gesamtcholesterinausscheidung im Urin in 52,2 % der Fälle, die des freien Cholesterins in 44,8 % und die Saure Phosphatase im Serum bei 24,1 % der Patienten erhöht war. Im Stadium C und D fand sich eine erhöhte Urinausscheidung von Gesamtcholesterin bei 55,6 und von freiem Cholesterin bei 52,6 %. Die Saure Phosphatase im Serum war bei 63,2 % der Patienten erhöht.

Kombiniert man die Parameter Saure Phosphatase im Serum und Gesamtcholesterinausscheidung im Urin, so ergibt sich in den Stadien A und B eine Trefferquote von 62,1 % und in den STadien C und D von 84,2 %.

Für die Kombination von freiem Cholesterin im Urin und Saure Phosphatase im Serum liegen die Werte bei 51,7 % in den Stadien A und B und bei 84,2 % in den Stadien C und D.

6.5. PATIENTEN MIT PROSTATAADENOMEN

(Abb. 15, Abb. 16)

Insgesamt wurde bei 79 Männern, die Prostataadenome in verschiedenen klinischen Stadien hatten, die Cholesterinausscheidung im 24 - Stunden Sammelurin untersucht. Die Adenomträger konnten aufgrund der Anamnese, des Palpationsbefundes, der Restharnmenge und der Histologie in folgende Stadien eingeteilt werden. (4)

Stadium 0:

Der Patient ist Adenomträger, hat aber dadurch keinerlei Beschwerden.

Stadium 1:

Zunahme der Mictionsfrequenz, Pollakisurie, Nykturie, Verzögerung des Mictionsbeginns, schwacher Harnstrahl

Stadium 2:

Beginn der Dekompensation, Restharn, weitere Zunahme der Mictionsfrequenz, Pollakisurie

Stadium 3:

Dekompensation der Blase, Überlaufblase, ständiges Harnträufeln, Rückstauungsschäden des Harnsystems und der Nieren

In den Stadien 0 - 1 wurde die Diagnose durch rektale Palpation der Prostata gestellt. Dagegen konnte in den Stadien 2 - 3 bei jedem Patienten postoperativ die Diagnose histologisch gesichert werden. In den Stadien 0 - 1, in denen die Patienten keine oder nur geringe Mictionsstörungen und keinen Restharn hatten, lagen die gemessenen Werte mit 0,18 - 2,4 mg / 24 Stdunden (Median-

wert: 0,82 mg / 24 Stunden) für freies Cholesterin und mit 0,18 - 3,1 mg / 24 Stunden (Medianwert: 1,10 mg / 24 Stunden) für Gesamtcholesterin im Normbereich.

In den Stadien 2 und 3 wurden folgende Werte gemessen:

Freies Cholesterin: 0,24 - 48,0 mg / 24 Stunden

Medianwert: 2,09 mg / 24 Stunden

Gesamtcholesterin: 0,27 - 125,0 mg / 24 Stunden

Medianwert: 5,14 mg / 24 Stunden

Es zeigt sich, daß in diesen beiden Stadien 42,1 % der Patienten vermehrt freies Cholesterin und 61,4 % vermehrt Gesamtcholesterin im Urin ausschieden.

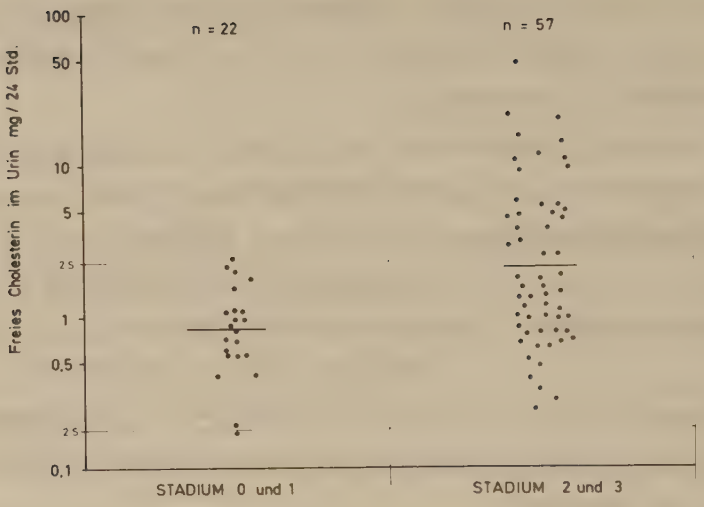

Abb. 15: Ausscheidung von freiem Cholesterin im Urin bei Patienten mit Prostataadenomen in den klinischen Stadien 0 - 3 (n = 79)

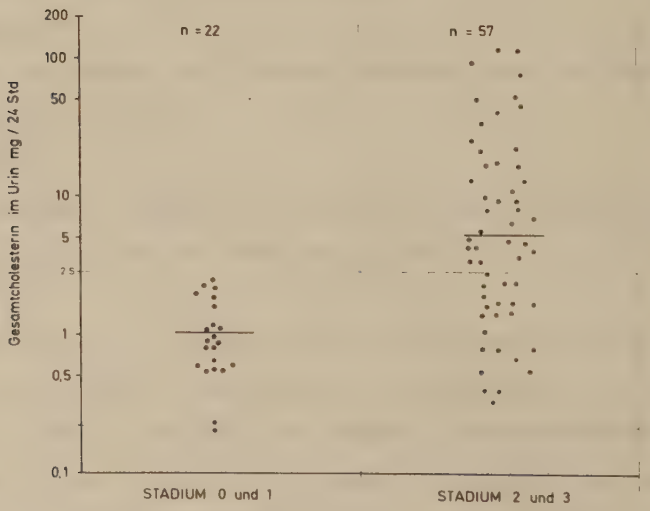

Abb. 16: Ausscheidung von Gesamtcholesterin im Urin bei Patienten mit Prostataadenomen in den klinischen Stadien 0 - 3 (n = 79)

7. DISKUSSION

Nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden starben im Jahre 1975 in der Bundesrepublik Deutschland über 28 000 Menschen an bösartigen Neubildungen der Harn- und Geschlechtsorgane. Alleine am Prostatakarzinom, das an dritter Stelle der Krebsmortalität des Mannes steht und gleichzeitig die häufigste Tumorart aller Männer über 50 Jahre ist, verstarben in diesem Jahr (1975) 7357 Männer. Das Blasenkarzinom forderte 4346 Todesopfer, das Nierenkarzinom 3098 und an Nierenbecken- und Harnleiterkrebs verstarben 213 Männer und Frauen.

Hält man sich diese Zahlen vor Augen, so erkennt man, wie wichtig es ist, jeden Parameter und jede Methode genauestens zu überprüfen, die eine Frühdiagnose dieser malignen Erkrankungen ermöglichen könnten.

Eine Hauptursache der unbefriedigenden Therapieergebnisse ist die ungenügende Früherfassung dieser Tumoren. Will man nun die Behandlungsergebnisse und damit die Überlebenschancen für Karzinomkranke weiter verbessern, so ist die Frühdiagnose die erste Voraussetzung dafür. Das läßt sich unschwer an Vergleichen der Überlebenskurven von früh- und spätbehandelten Patienten nachweisen, denn nur die totale Entfernung des Tumors verspricht eine echte Heilung.

Bei Karzinomerkrankungen an leichter zugänglichen Organen, wie z.B Hoden, Prostata, Mamma ist eine frühzeitige Diagnose eher realisierbar. Wesentlich schwieriger wird es schon bei der Früherkennung von Blasen- und Nierentumoren. Andererseits sollten die diagnostischen Maßnahmen praktikabel, wiederholbar, nicht zu kostenaufwendig und vor allem für den Patienten wenig belastend

und ohne jedes Risiko sein.

Die Frage lautet nun, welchen Beitrag leistet die Bestimmung des Urincholesterins zur Lösung dieses Problems und welche Stellung in der klinischen Diagnostik könnte sie einnehmen?
Deshalb soll mit dieser Untersuchung der Versuch unternommen werden, die Cholesterinausscheidung im Urin genau darzustellen und die sich daraus ergebenden Möglichkeiten für eine Verwendung in der klinischen Diagnostik kritisch zu prüfen.

Diese Untersuchung unterscheidet sich von den in der Literaturübersicht erwähnten Arbeiten in erster Linie dadurch, daß bei jedem einzelnen Patienten aus demselben Urin mit einer spezifischen Methode neben dem Gesamtcholesterin auch das freie Cholesterin bestimmt wurde, während sonst immer nur einer der beiden Parameter mit von Untersuchung zu Untersuchung variierenden Methoden bestimmt wurde, so daß sich ein Vergleich zwischen den einzelnen Normalwerten und den pathologischen Werten nur schwer anstellen ließe. Es sollte also abgeklärt werden, welcher Parameter die größere Aussagekraft besitzt.
Vergleicht man nun die im Ergebnisteil berechneten Prozentsätze der erhöhten Cholesterinausscheidung, so zeigt sich eindeutig, daß das Gesamtcholesterin bei einem größeren Prozentsatz der untersuchten Urine vermehrt ausgeschieden wurde. Die "Trefferquoten" konnten sich beim Nierenkarzinom von 47,6 % auf 61,9 %, beim Blasenkarzinom von 53,3 % auf 71.1 %, beim Prostatakarzinom von 45,8 % auf 55,3 % und beim Prostataadenom in den Stadien 2 und 3 von 42,1 % auf 61,4 % verbessern.

Auch wenn die Bestimmung des Gesamtcholesterins durch die Verseifung einen etwas längeren Arbeitsgang benötigt, sollte man, sofern man nur einen der beiden Parameter bestimmen möchte, dem Gesamtcholesterin den Vorzug geben. Bei den bis jetzt untersuchten Patienten fand sich noch kein einziger Fall, der alleine durch eine Erhöhung der Ausscheidung von freiem Cholesterin aufgefallen wäre. Allerdings läßt sich dagegen einwenden, daß bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins die Intraassayvarianz von 2,3 % beim freien Cholesterin auf 5,9 % für das Gesamtcholesterin, also auf mehr als das Doppelte erhöht ist. Das führt bei der durch die Verseifung anfälligeren Gesamtcholesterinbestimmung zu häufigeren Fehlmessungen und erfordert unter Umständen Doppelbestimmungen und Wiederholungsuntersuchungen. Es empfiehlt sich ohnehin, auch aufgrund der Interassayvarianz, die bei der Messung von freiem und von Gesamtcholesterin mit 10,9 % bzw. 12,2 %, bedingt durch die wechselnde Empfindlichkeit des Gaschromatographen, etwas hoch liegt, bei einem Patienten mit noch unklarer Diagnose und einer Cholesterinausscheidung, die im Grenzbereich liegt, die Untersuchung an einem anderen Tag zu wiederholen.

Weiterhin ist hervorzuheben, daß die oberen Normgrenzen für die Urinausscheidung von freiem und Gesamtcholesterin durch Untersuchungen an Männern und Frauen festgelegt wurden, die nicht in jeder Hinsicht gesund waren, sondern einen Querschnitt der Erkrankungen darstellen, die auf einer internen Station anzutreffen sind. Die Patienten litten an Herz- und Kreislauferkrankungen, Erkrankungen der Atmungs- und Verdauungsorgane und des endokrinen Systems, mit Ausnahme von Malignomen aller Art und Erkrankungen des Uro-

genitaltrakts. Sie standen unter dem Einfluß all der Medikamente, die für die Therapie erforderlich waren. Es waren auch alle Altersgruppen von 16 bis 92 Jahren vertreten. Es kann also behauptet werden, daß weder die oben erwähnten Erkrankungen, noch die erforderliche Therapie die normale Cholesterinausscheidung beeinflussen, und daß deshalb eine über diese festgesetzte Norm vermehrte Cholesterinausscheidung im Urin als Symptom für diese Erkrankungen nicht in Frage kommt.

Wie schon in der Literatur erwähnt (10), konnte anhand der Laborwerte der Patienten nachgewiesen werden, daß die Höhe des Blutcholesterinspiegels in keiner Beziehung zur Cholesterinausscheidung im Urin steht. In der Kontrollgruppe befanden sich zahlreiche Patienten, deren Blutcholesterinwerte oftmals stark über den Normbereich hinaus erhöht waren und die trotzdem nur normale Cholesterinmengen im Urin ausschieden. (siehe auch Dissertation J. WALLNER, 36)

Es finden sich auch keine signifikanten Geschlechts- oder Altersunterschiede, was ebenfalls in der Arbeit von Herrn WALLNER (36) genauer dargestellt ist. Diesen Befund konnten jedoch auch schon B.A. VELA und H.F. AZEVEDO erheben. (35)

Die hier angegebenen oberen Normgrenzen für die Cholesterinausscheidung im 24 - Stunden Sammelurin liegen im Vergleich zu den von J. FRICK / G. SPITELLER und B.A. VELA / H.F. AZEVEDO angegebenen etwa doppelt so hoch (15), (33), (35), in guter Übereinstimmung finden sie sich mit den Ergebnissen von M. BRUGER (10).

Diese Autoren fanden eine Normalverteilung, dagegen lag der Berechnung der oberen Normgrenze unserer oben genannten Kontrollgruppe eine logarithmische Verteilung zugrunde. Daraus resultiert eine deutlich höhere 2 s - Grenze von 2,28 mg / 24 Stunden für freies Cholesterin, gegenüber dem von H.F. AZEVEDEO angegebenen Wert von 1,2 - 1,5 mg / 24 Stunden. Gesamtcholesterinbestimmungen wurden von H.F. AZEVEDO nicht durchgeführt.

Aufgrund der dokumentierten Untersuchungs-, Operations- und Histologiebefunde konnten alle gemessenen Cholesterinwerte nachträglich den klinischen und histologischen Stadien der einzelnen Karzinome zugeordnet werden. Es sollte herausgearbeitet werden, ob irgendeine Beziehung zwischen dem Ausbreitungsgrad bzw. der Metastasierung eines Karzinoms und der Urincholesterinausscheidung besteht, oder ob etwa der histologische Malignitätsgrad diese beeinflussen kann.

Überblickt man nochmals die Ergebnisse, insbesondere die errechneten Medianwerte, so läßt sich bei keinem der Karzinome eine enge Korrelation zwischen klinischem Stadium oder Histologiegrad ablesen. Man kann also nicht behaupten, daß eine erhöhte Cholesterinausscheidung im Urin ein Symptom wäre, das erst in Erscheinung tritt, wenn das Karzinom eine gewisse Ausdehnung, Metastasierung oder einen höheren Malignitätsgrad erreicht hat. Selbst bei dem im histologischen Sinne noch als gutartig anzusehenden Blasenpapillom (Stadium 0), das aber bereits als potentiell maligne einzustufen ist, findet sich in fast der Hälfte der Fälle schon eine erhöhte Cholesterinausscheidung. Faßt man die Frühstadien 0 - B zusammen, kommt man sogar auf über 60 %. Auch das Prostatakarzinom zeigt in

den Frühstadien A und B, die , wenn sie in diesen Stadien diagnostiziert werden, noch erfolgreich therapierbar sind, eine erhöhte Gesamtcholesterinausscheidung in über 50 % der Fälle.
Die nach Malignitätsgraden eingeteilten Gruppen zeigen wenig Unterschied in der Urincholesterinausscheidung.
Eine erhöhte Cholesterinausscheidung im Urin kann also durchaus schon in einem Karzinomstadium auftreten, in dem der Patient noch geheilt werden kann.

Um den Wert der Urincholesterinausscheidung richtig interpretieren zu können, ist es wichtig, genau alle Erkrankungen zu kennen, die eine solche als Symptom aufweisen können.
Aus diesem Grunde wurden von Herrn WALLNER Patienten mit Nierenerkrankungen untersucht. Er konnte feststellen, daß bei Nephrosen, Pyelonephritiden, Glomerulonephritiden und Urolithiasis, nicht dagegen bei Harnwegsinfekten die Cholesterinausscheidung in einem hohen Prozentsatz (über 50 %) über der Norm lag. (36) Auch in der Spätschwangerschaft und im Puerperium wird vermehrt Cholesterin im Urin gefunden (bis zu 20 mg / 24 Stunden). (siehe Dissertation ALBRECHT, 3)
Herr STADLER überprüfte die Cholesterinausscheidung von Patientinnen, die an Karzinomen der Genitalorgane und der Mamma erkrankt waren. Auch hier fanden sich in 35 - 40 % beim Mammakarzinom, in ca. 35 % bei Uteruskarzinomen und in 25 - 30 % von Ovarialkarzinomen erhöhte Cholesterinwerte im 24 - Stunden Sammelurin. Die gutartigen Erkrankungen dieser Organe lagen dagegen im Normbereich.
Eine Untersuchung von Patienten mit malignen Erkrankungen anderer Organe ist noch nicht abgeschlossen, doch werden z.B. auch bei

bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen erhöhte Cholesterinwerte im Urin gemessen. (siehe Dissertation A. STADLER, 34)

Besonders wichtig war die Messung der Cholesterinausscheidung bei Männern mit Prostataadenomen. Die Angaben über die Häufigkeit dieser Erkrankung schwanken sehr. Nach ALKEN ist ca. jeder fünfte Mann über 60 Jahre Träger eines Adenoms, aber nur ca. jeder zehnte behandlungsbedürftig. (5) Es hat sich im Laufe der Untersuchung gezeigt, daß bei Männern, die an einem Prostataadenom im Stadium 2 oder 3 litten, bei denen also aufgrund ihrer Beschwerden und der Gefährdung von Nieren und Harnwegen eine absolute Operationsindikation vorlag, in einem hohen Prozentsatz (ca. 60 %) vermehrt Cholesterin im Urin ausgeschieden wurde. Im histologisch untersuchten Operationspräparat zeigte sich kein Anhalt für Malignität, die Diagnose "Adenom" kann also als gesichert angesehen werden. Dagegen lagen die Urincholesterinwerte bei Männern mit Prostataadenomen der klinischen Stadien 0 bis 1 alle ohne Ausnahme im Normalbereich. Dieser Befund wurde in den bis jetzt zum Thema vorliegenden Arbeiten nicht genügend berücksichtigt. J. FRICK und G. SPITELLER fanden bei 7 Männern mit Prostatahypertrophie keine erhöhte Cholesterinausscheidung, allerdings machten sie keine Angaben über die klinischen Stadien dieser Adenome (15). Die von H.F. AZEVEDO ermittelten Werte bei Prostataadenomen (n = 28) lagen bis auf zwei innerhalb der von ihm angegebenen Normgrenzen, offensichtlich wurden auch hier nur Prostataadenome der klinischen Stadien 0 - 1 untersucht. (7)

Es soll nun versucht werden, Vergleiche zwischen den bisher gebräuchlichen Diagnostikverfahren und der Urincholesterinbestimmung für die untersuchten Karzinomgruppen anzustellen.

25 % aller Männer in höheren Altersklassen haben ein ruhendes Prostatakarzinom, das jederzeit ohne bekannte Ursache oder erkennbaren Grund in das maligne Wachstum übergehen kann. Symptome wie Mictionsbeschwerden und Blutungen können erst auftreten, wenn das Karzinom infiltrierend weitergewachsen ist und Harnröhre und Blase erreicht hat. Es können auch schon frühzeitig Metastasen auftreten und leider gibt es immer noch genügend Männer, die erst bei erheblicher Harnstauung und Metastasenbeschwerden den Arzt aufsuchen. Initialsymptome sind äußerst selten.

Zweifelsohne liegt die größte Bedeutung für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms in der rektalen Palpation der Drüse. Bei der rektalen Betastung lassen sich Konsistenzveränderungen kleiner Gewebsbezirke erfassen und den Verdacht auf ein Karzinom lenken. 80 % der Karzinome könnten mit dieser Methode erkannt werden, und zwar bereits in den Frühstadien. (28) Trotzdem ist heute die Zahl der Männer, die von dieser seit 1971 eingeführten Vorsorgeuntersuchung Gebrauch machen, noch zu gering. Das liegt vielleicht daran, daß der Patient die rektale Palpation als wenig angenehm empfindet und daß das persönliche Erscheinen beim Arzt unbedingt erforderlich ist. Nach dem Prostataregister werden nur 9,1 % der Karzinome im Stadium A und 34,7 % im Stadium B, also weniger als die Hälfte rechtzeitig erkannt. (28)

Eine andere Routinemethode in der Prostatadiagnostik ist die Bestimmung der Sauren Phosphatase im Serum. Leider ist dieser Parameter für eine Frühdiagnose wenig geeignet. Dies wird in der

Literatur bestätigt (1) und konnte auch an den für diese Arbeit untersuchten Männern gezeigt werden. Im Stadium A lag die Saure Phosphatase im Serum in jedem Fall im Normalbereich. Erst im Stadium B war sie bei ca. 30 % erhöht, in den Frühstadien also nur in insgesamt 24,1 % der Fälle. In den Stadien C und D war sie beim untersuchten Patientengut in 63,2 % der Fälle vermehrt. Daraus läßt sich ableiten, daß die Bestimmung der Sauren Phosphatase im Serum sich nur zur Erkennung von Spätstadien eignet. Hier kann beim Auftreten von Skelett- und Gewebsmetastasen eine Erhöhung in bis zu 100 % erreicht werden. (1) Da diese Stadien sich aber auch durch andere Symptome diagnostizieren lassen, liegt die Bedeutung mehr in der Verlaufskontrolle.

Die Bestimmung des freien Cholesterins im Urin bringt in den Stadien A und B Trefferquoten von 44,8 %, in den Stadien C und D von 52,6 %. Für das Gesamtcholesterin finden sich Werte von 52,2 % und 63,2 %. Verglichen mit den in den Arbeiten von FRICK / SPITELLER und VELA / AZEVEDO gefundenen Werten liegen hier die Trefferquoten für das Prostatakarzinom niedriger. (33), (7) Es läßt sich aber nur schwer ein Vergleich ziehen, da bei unserer Untersuchung der Normalbereich aus den oben erwähnten Gründen weiter gespannt ist. Nur in der 1975 von CHU et al. veröffentlichten Arbeit finden sich vergleichbare Werte, es wurde aber nur das Stadium D untersucht. (13)

Günstiger liegt der Fall, wenn die Bestimmung von Saurer Phosphatase im Serum und Gesamtcholesterin im Urin kombiniert wird. In den Frühstadien A und B läßt sich durch diese Kombination die Trefferquote um 10 % auf 62,1 % erhöhen. Bei den Spätstadien erfolgt eine Steigerung bis auf 84,2 %. Dies konnten auch CHU et al.

bei ihrer Untersuchung des Prostatakarzinoms im Stadium D bestätigen. (13)
Es läßt sich nicht darüber hinwegsehen, daß die Trefferquote der rektalen Palpation der Prostata von der Urincholesterinbestimmung nicht erreicht wird, aber es lassen sich vielleicht mehr Männer dazu motivieren, 24 Stunden lang ihren Urin zu sammeln, als sich jährlich der rektalen Untersuchung zu unterziehen.
Eine weitere Möglichkeit der Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms, die vor allem bei verdächtigen Tastbefunden ihre Anwendung findet, bietet die Prostatabiopsie. Die Mitarbeit eines erfahrenen Zytologen vorausgesetzt, fällt die transrektale Prostatabiopsie in 80 % und die perineale Stanzbiopsie in ca. 85 % der Karzinome positiv aus. (28) Bei der Feinnadelbiopsie liegen die Trefferquoten etwas niedriger und sind noch mehr von der Erfahrung des untersuchenden Zytologen abhängig. (8), (29)
Fermenthistochemische und immundiagnostische Möglichkeiten zur Frühdiagnose des Prostatakarzinoms konnten sich entweder nicht durchsetzen oder sind bis heute noch nicht genügend erforscht. (16), (17)

Blasentumoren sind nach den Prostatatumoren die zweithäufigsten aller Neubildungen im Urogenitaltrakt. Sie treten vor allem nach dem 50. Lebensjahr auf und machen rund 2 % aller Tumoren aus, davon 4,5 % aller Karzinome beim Mann und 1,5 % bei der Frau. Die Diagnose des Blasenkarzinoms, das zu den malignen Geschwülsten mit sehr ungünstiger Prognose gehört, stellt den Arzt auch heute noch vor ein schwieriges Problem. Trotz intensiver Forschungen zeigen sich noch wenig Fortschritte, denn nur der Ausbau der Frühdiagnostik

läßt eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse erwarten. Die Mikro- oder Makrohämaturie ist in den meisten Fällen das erste Symptom eines Blasenkarzinoms, aber leider ist sie kein Frühsymptom. Ein breitbasig infiltrierendes Blasenkarzinom kann zystische Beschwerden verursachen, aber ein Tumor, der die Hälfte der Blasenwand infiltriert hat, weist schon in 40 - 60 % regionale Lymphknotenmetastasen auf und verschlechtert somit die Prognose entscheidend. Laboratoriumsuntersuchungen erbringen nur in seltenen Fällen etwas besonderes, denn eine leicht Anämie und eine mäßig beschleunigte Blutsenkung sind sehr unspezifische Befunde. Harninfektionen treten erst beim Tumorzerfall auf.

Ein technisch einfaches und den Patienten nur wenig belastendes Hilfsmittel ist die zytologische Untersuchung des Urinsediments auf Tumorzellen. Die Beurteilung des in der Regel nach PAPANICOLAOU gefärbten Präparats bedarf einiger Erfahrung. Die Angaben über die Treffsicherheit schwanken zwischen 41 und 100 %. ALBERT et al. konnten bei 72,3 % von 83 Patienten mit histologisch gesicherten Blasenkarzinomen eindeutig Tumorzellen im Urinsediment nachweisen. Sie sind der Ansicht, daß die Harnzytologie eine nützliche Suchmethode vor allem für das Carcinoma in situ sein kann. (2)

Eine exakte Diagnose ergibt sich aus der Ausscheidungsurographie und der Zystoskopie mit Probeexcissionen. Die Zystoskopie versagt bei 10 % der Frühstadien. Aber diese Methoden sind für eine Routinediagnostik nicht geeignet, weil sie zu aufwendig sind und den Patienten erheblich belasten.

Einen anderen interessanten Aspekt für die Frühdiagnostik bietet die CEA - Bestimmung. Höhere Konzentrationen von CEA im Urin weisen bei Ausschluß einer Entzündung auf ein Blasenkarzinom hin.

Auch im Serum finden sich bei ca. 30 - 50 % der Patienten erhöhte CEA - Werte (> 2,5 ng / ml), die aber nicht für das Blasenkarzinom spezifisch sind, sondern auch von anderen Erkrankungen verursacht werden können. Leider ist die CEA - Ausscheidung im Urin noch nicht in ausreichendem Umfang untersucht, um exaktere Angaben darüber machen zu können. (20), (22)

Wie läßt sich nun die Urincholesterinbestimmung in die Reihe der diagnostischen Möglichkeiten einreihen und welche Ergebnisse bringt sie? Die Ausscheidung von Gesamtcholesterin war bei 71,1 % der an Blasentumoren erkrankten Männer und Frauen erhöht. In den prognostisch noch günstiger zu bewertenden Frühstadien O - B fanden sich in 63,6 % erhöhte Gesamtcholesterinwerte. Wichtig scheint es vor allem, daß auch schon die Blasenpapillome, die wegen ihrer Rezidivfreudigkeit als Präkanzerosen einzustufen sind und operativ entfernt werden müssen, mit dieser Methode erfaßt werden können. An dieser Stelle sei nochmals betont, daß alle Urine mit Makrohämaturie verworfen wurden. Der Verdacht, daß das gemessene Cholesterin aus dem Blut stammt, ist daher wenig wahrscheinlich. Besonders hohe Trefferquoten, nämlich 91,6 % für Gesamtcholesterin, wurden in den Spätstadien C und D erreicht.

Auffallend ist auch, daß in den Frühstadien die Differenz der Trefferquoten von freiem Cholesterin und Gesamtcholesterin über 20 % beträgt. Es ist beim Verdacht auf ein Blasenkarzinom also in jedem Fall besser, die Gesamtcholesterinbestimmung durchzuführen. Auch J. FRICK und G. SPITELLER bestätigen, daß die Cholesterinausscheidung bei Blasenkarzinomen besonders hohe Werte erreicht. (33) Der Einsatz der Urincholesterinbestimmung in der Frühdiagnostik des Blasenkarzinoms könnte also durchaus seine Berechtigung haben.

1 - 2 % aller Karzinome sind Nierenkarzinome. Männer werden häufiger befallen als Frauen. Gefährdet sind die Altersstufen ab 30 Jahren, sieht man vom Wilms - Tumor ab, der in der Kindheit auftritt und nicht in die Untersuchung einbezogen wurde. Das häufigste Symptom, das immer den Verdacht auf ein Nierenkarzinom lenken sollte, ist die schmerzlose Hämaturie. Diese kommt erst zustande, wenn der Tumor bereits in das Hohlsystem eingebrochen ist und kann somit nicht als Frühsymptom gewertet werden. Schmerzen in der Nierengegend, Kreuzschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, subfebrile Temperaturen, leichte Anämie, Müdigkeit und BKS - Erhöhungen kommen vor, sind aber wegen ihres häufigen Auftretens keine spezifischen Symptome. EKELUND und JOHNSON untersuchten 396 Patienten, die an Nierenkarzinomen erkrankt waren auf ihre Erstsymptome. Es zeigte sich, daß bei 49 Patienten erst die Metastasen zur Diagnose des Primärtumors führten. (14)

Die gängigen diagnostischen Methoden beim Nierentumor sind i.v. - Urogramm, Angiogramm, evt. retrogrades Pyelogramm und Lymphographie. Sie haben zusammen eine diagnostische Aussagefähigkeit von 90 - 95 %, die auch durch Ultraschall und Zytologie nicht entscheidend verbessert werden kann. Die Seltenheit des Nierenkarzinoms schließt jedoch diese Untersuchungen als Screening - Methode aus. Der zytologische Nachweis von Tumorzellen im Urin gelingt bei Nierenkarzinomen erst in einem verhältnismäßig weit fortgeschrittenen Stadium, nämlich erst dann, wenn der Tumor das Hohlsystem erreicht hat.

Die Lavage - Zytologie kann zur Diagnostik von unklaren Kontrastmittelaussparungen beim i.v. - Pyelogramm herangezogen werden. Die diagnostische Sicherheit ist zwar insgesamt größer als bei

normaler Urinexfoliativzytologie, sie steigt aber auch erst bei zunehmenden Tumorstadium in ihrer Treffsicherheit. (23)
In Anbetracht der schlechten Möglichkeiten, das Nierenkarzinom im Frühstadium, d.h. rechtzeitig zu erfassen, liegen die Ergebnisse der Urincholesterinbestimmung günstig. Immerhin konnten mit dieser, den Patienten in keiner Weise belastenden Methode, fast 60 % der Fälle vor dem Auftreten von Metastasen erfaßt werden. Auch die Ausscheidung von freiem Cholesterin war bei fast der Hälfte der Patienten erhöht. Durch routinemäßige Urincholesterinbestimmungen, die von seiten des Patienten bestimmt toleriert werden, ließe sich die Chance, einen Nierentumor im Frühstadium zu erkennen, bestimmt verbessern und könnte einigen Patienten durch eine rechtzeitige Operation das Leben erhalten.

Wie die Ergebnisse bis jetzt gezeigt haben, weist eine erhöhte Ausscheidung von Cholesterin im 24 - Stunden Sammelurin nicht auf eine spezifische Erkrankung hin. Sie läßt vielmehr mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit bestimmte, im weiteren näher erläuterte Verdachtsdiagnosen zu. Zumindest kann die bedeutungsvolle Aussage gemacht werden, daß ein Patient mit erwiesener erhöhter Cholesterinausscheidung im Urin in jedem Fall in ärztliche Behandlung gehört. Dieser Befund muß bei jedem Patienten abgeklärt werden, weil er immer auf einen krankhaften, in vielen Fällen sogar malignen, und therapiebedürftigen Prozess im Organismus hinweist.
Wie soll nun mit dem Befund "erhöhte Cholesterinausscheidung im Urin", der bei einer, etwa die Altersgruppen ab 40 Jahre erfassenden, breit angelegten Screening - Untersuchung erhoben wurde, verfahren werden?

Zunächst sollte der Befund, insbesondere, wenn er im Grenzbereich liegt, durch nochmaliges Urinsammeln und nochmalige Messung des Cholesterinwertes erhärtet werden, um etwaige Sammel- oder Methodenfehler auszuschließen. Hämaturie und Proteinurie (> 100 mg / 100 ml) lassen sich mit Teststäbchen leicht feststellen. Diese Urine sind für die Bestimmung nicht zu verwerten, weil die Cholesterinbefunde dadurch verfälscht werden.
Ein wiederholt positiver Befund läßt in erster Linie an eine Erkrankung des Urogenitaltrakts denken. Im Vordergrund sollten zunächst folgende, den Patienten wenig belastende Untersuchungen stehen: Urinsediment, Gesamtproteinausscheidung im 24 - Stunden Sammelurin, Serumkreatinin, Differentialblutbild, sowie rektale Untersuchung, Hodenpalpation und Bestimmung der Sauren Phosphatase im Serum beim Mann und bei der Frau eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung. Bei normalem Befund all dieser Untersuchungen sollte ein Urogramm folgen und eine zweimalige zytologische Untersuchung des Morgenurins.
Bei normalem Ausfall all dieser Befunde sind Verlaufsbeobachtungen des Urincholesterins angezeigt.

Während die erhöhte Cholesterinausscheidung im Urin beim Nephrotischen Syndrom vorwiegend durch glomeruläre Filtration plasmatischer Lipoproteine bedingt ist (25), fehlen genaue Untersuchungen zur Herkunft des Urincholesterins bei malignen Erkrankungen. Bei Tumoren ohne Beziehung zur Niere oder zu den ableitenden Harnwegen ist eine vermehrte Produktion tumoreigener, niedermolekularer, glomerulär filtrierbarer Lipoproteine denkbar, die im Urin ausgeschieden werden. Beim Nieren- und Blasenkarzinom dürften

lokale Einflüsse überwiegen, da auch bei gutartigen Nierenerkrankungen ohne große Proteinurie hohe Cholesterinwerte im Urin beobachtet werden. Bemerkenswert sind die Normalwerte beim Prostataadenom im Stadium 0 - 1 im Vergleich zu den häufig erhöhten Werten bei Adenomen mit Resthorn. Auch hier dürften lokale, im einzelnen nicht geklärte Mechanismen, verantwortlich sein. Auch beim Prostatakarzinom, das durch seine anatomische Beziehung zum Blasentrigonum schon in frühen Stadien zu einer Harnstauung in den Ureteren und Nieren führen kann, dürften in erster Linie lokale Faktoren eine Rolle spielen. (31)

Klinische Erfahrungen mit der Urincholesterinbestimmung als Karzinomsuchtest fehlen bisher. Erst nach Untersuchung einer großen Anzahl von Personen im durch die genannten Tumoren gefährdeten Alter wird sich die diagnostische Wertigkeit sicher beurteilen lassen.

8. ZUSAMMENFASSUNG

In neuerer Zeit konnte bei malignen Erkrankungen des Urogenitaltrakts eine erhöhte Cholesterinausscheidung im Urin nachgewiesen werden. Bei der Interpretation wurden allerdings klinische und histologische Stadien nicht berücksichtigt. Daneben blieb unbeantwortet, ob die Bestimmung des freien oder des Gesamtcholesterins vorzuziehen ist. Bei einem Normalkollektiv (n = 189), sowie bei Patienten mit Prostataadenomen (n = 79), Prostatakarzinomen (n = 48), Blasentumoren (n = 49) und Nierenkarzinomen (n = 21) wurden freies und nach alkalischer Hydrolyse Gesamtcholesterin im 24 - Stunden Sammelurin gaschromatographisch bestimmt. Die Urincholesterinwerte von nierengesunden Patienten mit benignen Erkrankungen einschließlich Hyperlipidämie lagen in einem 2 s - Bereich von 0,18 - 2,28 mg / 24 Stunden für freies Cholesterin und 0,22 - 2,84 mg / 24 Stunden für Gesamtcholesterin.
Bei Patienten mit Nierenkarzinomen fanden sich in 48 - 62 % erhöhte Urincholesterinwerte. Patienten mit Blasenkarzinomen und Blasenpapillomen zeigten in ca. 53 - 71 % erhöhte Urincholesterinausscheidung. Beim Prostatakarzinom fielen 45 - 55 % der untersuchten Männer durch eine erhöhte Cholesterinausscheidung im Urin auf. Durch die Kombination der Parameter Urincholesterin und Saure Phosphatase im Serum konnten 62 - 84 % der erkrankten Männer durch mindestens einen Parameter erfaßt werden. Patienten mit Prostataadenomen der klinischen Stadien 0 - 1 lagen im Normalbereich, dagegen schieden in den Stadien 2 und 3 42 - 62 % der Männer vermehrt Cholesterin im Urin aus.

Die Gesamtcholesterinausscheidung ergab um ca. 10 - 15 % häufiger einen pathologischen Befund.

Es fanden sich bei keinem der Karzinome eine deutliche Abhängigkeit vom klinischen oder histologischen Stadium. Frühstadien konnten fast ebenso häufig wie Spätstadien erfaßt werden.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackermann L.V., del Regato L.A.:
Cancer, Diagnosis, Treatment and Prognosis,
C.V. Mosby Company, St. Louis, 4 th Edition: 656 (1970)

2. Albert L., Ebert W., Arndt J., Dietze B., Ulitzsch C.:
Harnzytologische Untersuchungen bei Blasentumoren
Zschr. Urologie, Bd 70: 231 (1977)

3. Albrecht M.
Dissertation: Cholesterin im Urin in Schwangerschaft und Puerperium
(in Vorbereitung)

4. Alken C.E., Sökeland J.:
Urologie: Leitfaden für Studium und Praxis
Thieme Taschenbuch, 7. Aufl.: 248 (1976)

5. Alken C.E., Staehler V.:
Klinische Urologie
Thieme Verlag: 338 (1973)

6. Acevedo H.F., Campbell E.A.:
Urinary Cholesterol III: Its Excretion as a Proteinbound Complex
Steroids 16: 569 (1970)

7. Acevedo H.F., Campbell E.A., Saier E.L., Frich J.C., Merkow L.P.,
Hayeslip D.W., Bartok S.P., Grauer R.C., Hamilton J.L.:
Urinary Cholesterol V: Its Excretion in Men with Testicular
and Prostatic Neoplasms
Cancer 32: 196 (1973)

8. Bishop D., Oliver J.A.:
A Study of Transrectal Aspiration Biopsies of the Prostate with Particular Regard to Prognostic Evaluation
Journal of Urology, Vol. 117: 313 (1977)

9. Bloch E., Sobotka H.:
Urinary Cholesterol in Cancer
J. Biol. Chem. 124: 567 (1938)

10. Bruger M., Ehrlich S.B.:
Cholesterol Content of the Urine in Patients with Cancer
Arch. intern. Med. 72: 108 (1943)

11. Burchell M.M., Earle J.H.O., Maclagan N.F.:
Urinary Cholesterol in Cancer: Urinary Cholesterol Excretion in Cancer Patients and Control Subjects
Brit. J. Cancer 3: 42 (1949)

12. Burchell M.M., Maclagan N.F.:
Urinary Cholesterol in Cancer: Chemical State of Urinary Cholesterol and Methods of Estimation
Brit. J. Cancer 3: 52 (1949)

13. Chu T.M., Shukla S.K., Mittelman A., Murphy G.P.:
Comperative Evaluation of Serum Acid Phosphatase, Urinary Cholesterol and Androgens in Diagnosis of Prostatic Cancer
Urology 6: 291 (1975)

14. Ekelund L., Jonsson K.:
How is Renal Carcinoma Detected?
Intern. Urology and Nephrology 9: 3 (1977)

15. Frick J., Spiteller G.:
Cholesterin und Harntrakterkrankungen
Zeitschr. f. Urologie 61: 833 (1968)

16. Gorski J., Schubert J.:
Die Bedeutung fermenthistochemischer Untersuchungen zur Diagnostik des Prostatakarzinoms
Zeitschr. f. Urologie Bd. 70: 119 (1977)

17. Günther M., Friedrich A., Jenssen H.L., Werner H., Köhler H., Seyfahrt M., Erdmann Th.:
Zur Immundiagnostik urologischer Tumoren
Zeitschr. f. Urologie Bd. 70: 225 (1977)

18. Huhnstock K., Kutscher W.:
Diagnose und Therapie Innerer Krankheiten
Springer Verlag, 3. Aufl. (1974)

19. Kurtz C.W., Walk W.L.:
Limitations of Prostatic Acid Phosphatase Determination in Carcinoma of Prostate
Journal of Urology 83: 74 (1960)

20. Lamerz R., Fateh - Moghadam A.:
Carcinofetale Antigene: II. Carcinoembryonales Antigen (CEA)
Klin. Wschr. 53: 193 (1975)

21. Lamerz R., Fateh - Moghadam A.:
Carcinofetale Antigene: I. Alpha - Fetoprotein
Klin. Wschr. 53: 147 (1975)

22. Lehmann F.G.:
Serologische Tumordiagnostik
Internist 16: 214 (1975)

23. Leistenschneider W., Nagel R.:
Erfahrungen mit der Nierenbecken- und Harnleiter - Lavage - Zytologie
Urologe A 16: 230 (1977)

24. Mellin P.:
Klinik und Therapie des Prostatakarzinoms
Med. Welt Bd. 27: 1053 (1976)

25. de Mendoza S.G., Kashyap M.L., Chen C.Y., Lutmer R.F.:
High Density Lipoproteinuria in Nephrotic Syndrome
Metabolism. 25: 1143 (1976)

26. Murphy G.P., Reynoso G., Kenny G.M., Gaeta J.F.:
Comparison of Total and Prostatic Fraction Serum Acid Phosphatase Levels in Patients with Differentieted and Undifferentiated Prostatic Carcinoma
Cancer 23: 1309 (1969)

27. Persijin J.P., Korsten C.B., Renaud J.:
Clinical Evaluation of CEA in Urine of Patients with Bladder Carcinoma
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12: 232 (1974)

28. Rodeck G.:
Die Krebsvorsorge des Mannes
Internist 16: 232 (1975)

29. Renter H.J., Schuck W.:
Die Nadelbiopsie der Prostata zur zytologischen Karzinomdiagnostik: Erfahrungen an 1500 Fällen
Zeitschr. f. Urologie, Heft 11: 858 (1971)

30. Schmiedt E.:
Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung
U & S - Taschenbuch, Bd. 31: 121 (1974)

31. Sigel A.:
Die Harnstauung des Prostatakarzinoms: Eine Analyse von 100 Fällen
Zeitschr. f. Urologie, Heft 1: 1 (1965)

32. Sobotka H., Bloch E.:
Urine Extractives in Cancer
Am. J. Cancer 35: 50 (1939)

33. Spiteller - Friedmann M., Spiteller G., Spiteller H., Frick J.:
Zur Frage der Ausscheidung von Cholesterin im Harn bei verschiedenen Erkrankungen (vornehmlich bei Tumorerkrankungen des Urogenitaltrakts)
Österr. Zeitschr. f. Krebsforschung 5: 25 (1971)

34. Stadler A.:
Dissertation: Cholesterin im Urin bei malignen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung von Tumoren der Mamma und des weiblichen Genitales

35. Vela B.A., Acevedo H.F.:
Determination of Urinary Cholesterol by Gasliquid Chromatography
Steroids 14: 499 (1969)

36. Wallner J.:
Dissertation: Cholesterin im Urin bei Erkrankungen der Niere
(in Vorbereitung)

Für die Überlassung des Themas und für die wichtigen Ratschläge bei der Abfassung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. H.J. Karl meinen herzlichsten Dank aussprechen.
Für die ständige sorgfältige Beratung und Betreuung bei der Bearbeitung dieses Themas gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. D. Jüngst.
Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. E. Schmiedt und bei Herrn Priv. doz. Dr. E. Elsässer, die durch ihr Entgegenkommen das Zustandekommen dieser Untersuchung erst ermöglichten.
Auch danke ich allen Schwestern und Pflegern, die bei der Sammlung der Urinproben behilflich waren.

L E B E N S L A U F

Am 3. Juni 1953 wurde ich, Angelika Maria Pickel, als erstes Kind des Ltd. Vermessungsdirektors Dipl. - Ing. Hans Pickel und seiner Ehefrau Elisabeth Pickel, geb. Strauß, in München geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in München, danach das Louise - Schröder Gymnasium in München. Meine Schulzeit endete nach dem Abitur im Juni 1972.

Zum Wintersemester 1972/73 immatrikulierte ich mich an der Ludwig - Maximilians - Universität in München für das Studienfach Medizin.

Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich am 21. März 1975, den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 30. März 1976 und den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 17. März 1978.

Mit der Bearbeitung der hier vorgelegten Untersuchung begann ich im Mai 1976 und konnte sie zwei Jahre später abschließen.

Von April 1978 bis März 1979 war ich im Praktischen Ausbildungsjahr für jeweils vier Monate an der II. Medizinischen Klinik, der Chirurgischen Klinik und der Kinderklinik der Universität München tätig.

Im Mai 1979 habe ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt und damit mein Studium beendet.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 6. Juni 1979 erteilt.